

(以下附錄節錄自中華人民共和國國家食品藥品監督管理總局的網站，全文可參閱
<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0782/218831.html>)

附錄

总局办公厅公开征求特殊医学用途配方食品炎性肠病临床试验指导原则和特殊医学用途配方食品糖尿病临床试验指导原则两个征求意见稿意见

为进一步规范特殊医学用途配方食品临床试验工作，以使临床研究结果更具科学性、可靠性，根据《中华人民共和国食品安全法》《特殊医学用途配方食品注册管理办法》《特殊医学用途配方食品临床试验质量管理规范（试行）》等有关规定，国家食品药品监督管理总局组织起草了《特殊医学用途配方食品炎性肠病临床试验指导原则（征求意见稿）》和《特殊医学用途配方食品糖尿病临床试验指导原则（征求意见稿）》现公开征求意见，有关单位和个人可在 2017 年 12 月 31 日前，通过以下方式提出修改意见：

一、通过信函将意见寄至：北京市西城区宣武门西大街 26 号院 2 号楼国家食品药品监督管理总局特殊食品注册管理司（邮编 10053），并在信封上注明“特殊医学用途配方食品临床试验指导原则征求意见”字样。

二、通过电子邮件将意见发送至：tsszcec@cfda.gov.cn。

附件：1.特殊医学用途配方食品炎性肠病临床试验指导原则（征求意见稿）
2.特殊医学用途配方食品糖尿病临床试验指导原则（征求意见稿）

食品药品监管总局办公厅
2017 年 12 月 13 日

附件 1

特殊医学用途配方食品临床试验指导原则 (炎性肠病全营养配方)

使用原则

本指导原则适用于 10 岁以上炎性肠病中的克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (Ulcerative colitis, UC) 人群患者特定全营养配方食品临床试验, 不适用于其他炎性肠病特定全营养配方食品临床试验。

本指导原则主要包括临床试验的试验目的、受试者选择、退出和终止标准、试验样品要求、试验方案设计、观察指标、结果判定、数据统计与管理等, 为炎性肠病全营养配方食品的临床试验设计、实施、评价提供指导。

本指导原则是炎性肠病全营养配方食品临床试验研究时需要考虑的一般性原则, 供各方参考。

一、试验目的

炎性肠病全营养配方食品是为满足炎性肠病患者对营养素或膳食的特殊需要, 专门加工配制而成的食品。产品配方特点是在相应年龄段全营养配方食品基础上, 依据炎性肠病病理生理特点, 对部分营养素进行适当的调整, 可以作为单一营养来源满足炎性肠病患者的营养需求。试验目的的主要是:

(一) 安全性研究

主要识别产品在使用过程中是否存在由产品本身及置营养管等造成的不良反应, 以及与产品相关和(或)可能相关的其他不良事件或严重不良事件。

(二) 营养充足性研究

验证产品是否能为炎性肠病患者提供合理、有效的营养素, 维持良好的代谢状况及人体所需各种营养成分的平衡, 改善炎性肠病患者的营养状况。临床研究重点观察炎性肠病患者体重、血液学营养指标或机体成分的改善。

(三) 特殊医学用途临床效果研究

重点观察疾病活动度变化、内镜下肠黏膜表现, 对于儿童患者, 还应观察追赶性生长的效果。

二、受试者选择

(一) 入选标准

炎性肠病全营养配方食品对不同疾病类型、不同疾病时期炎性肠病患者的作用可能不同。应根据临床研究目的选择合适的受试人群。

单一肠内营养 (EEN) 对克罗恩病或溃疡性结肠炎患者、成人或青少年患者营养改善作用可能不同。当前证据显示, EEN 能够有效诱导克罗恩病缓解而对溃疡性结肠炎诱导缓解效果不佳。因此, 为更好明确试验用样品的营养作用和特殊医学用途临床效果, 同一临床研究中应尽可能纳入相同疾病类型的患者。

1. 研究目的是考察炎性肠病全营养配方食品改善或维持营养状况、维持疾病缓解的作用,

建议受试者的人选标准为：

(1) 年龄 10 岁以上，男女及民族不限。(2) 经临床和病理诊断确诊为肠腔克罗恩病的患者，或确诊为溃疡性结肠炎的患者。(3) 处于疾病缓解期的克罗恩病患者，同时满足以下两点：克罗恩病疾病活动度评分 (CDAI) 小于 150 分；超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) $\leq 3\text{mg/L}$ ；处于疾病缓解期的溃疡性结肠炎患者，同时满足以下两点：完全无临床症状；结肠镜检查见黏膜大致正常或无活动性炎症。疾病活动度的评估可以采用其他国际公认的评分量表和指标，如儿童患者参照 PCDAI 评分、克罗恩病的 Harvey-Bradshaw 指数，溃疡性结肠炎的 Mayo 评分，粪钙卫蛋白水平等。(4) 签署知情同意书。

2. 研究目的是考察炎性肠病全营养配方食品诱导患者疾病缓解的作用，建议受试者的人选标准为：(1) 年龄 10 岁以上，男女及民族不限。(2) 经临床和病理诊断确诊为肠腔克罗恩病的患者，或确诊为溃疡性结肠炎的患者。(3) 处于疾病活动期，同时满足以下两点的克罗恩病患者：CDAI 大于等于 150 分，小于 450 分；hs-CRP 大于 3mg/L ；根据 Truelove 评分处于轻中度活动期的溃疡性结肠炎患者。疾病活动度的评估可以采用其他国际公认的评分量表和指标，如儿童患者参照儿童 CDAI (PCDAI) 评分、克罗恩病的 Harvey-Bradshaw 指数，溃疡性结肠炎的 Mayo 评分，粪钙卫蛋白水平等。(4) 签署知情同意书。

(二) 排除标准

符合下列任何情形的患者，均排除进入试验。(1) 不能耐受肠内营养。(2) 急性完全性肠梗阻、或消化道大出血。(3) 高流量肠痿需静脉补液或肠外营养治疗。(4) 曾因疾病活动使用 EEN 诱导缓解治疗无效或正在使用 EEN。(5) 急腹症，或有其他手术适应症（合并复杂瘘、纤维性狭窄致肠梗阻等）。(6) 最近 2 月内使用过生物制剂，或正在使用其他可能影响试验效果的营养制剂。(7) 病变部位内镜检查不可探及。(8) 未签署知情同意书。

三、退出和中止标准

(一) 退出标准

(1) 试验前事件或不良事件 (AE)。(2) 严重违背研究方案。(3) 失访。(4) 受试者或其法律代表人（诸如父母或法律监护人）撤回知情同意书。(5) 研究终止。(6) 研究者认为受试者未能从研究中获益；以及继续参加研究将导致受试者面临不可接受的风险。(7) 其他需要退出的情形。

(二) 中止标准

(1) 试验过程中出现严重不良事件。(2) 试验中发现试验方案有重大失误，难以评价研究效应。(3) 试验中设计好的方案，在实施中发生了重大偏差，再继续下去，难以评价研究效果。(4) 试验中研究者发现效果太差，甚至无效，不具有临床价值。(5) 申办者要求中止（如经费原因、管理原因等）。(6) 其他需要中止的情形。

四、试验样品要求

(一) 试验用样品：拟申请注册的炎性肠病全营养配方食品。

(二) 对照样品：已获批准注册的炎性肠病全营养配方食品，或已获批准注册的全营养配方食品或相应类别肠内营养制剂。

五、试验方案设计

(一) 试验方法

应当采用随机对照试验设计，并采用盲法进行试验。如采用其他试验设计，需提供无法实施随机对照试验的原因、试验的科学程度和研究控制条件等依据。

（二）试验分组

随机分配入组，将合格的受试者按 1:1 的比例分配到试验组和对照组。

试验组和对照组有效例数原则上不少于 100 例，且脱落率不高于 20%。具体病例数应根据临床研究的主要研究终点选择合适的统计学方法进行估算。

（三）试验周期

以改善营养状况或诱导疾病缓解作为首要终点时，试验周期不少于 4 周；以促进黏膜愈合为首要终点时，试验周期为 12 周。

（四）给食量和给食途径

1.改善或维持营养状况，维持疾病缓解：成人总能量 25~30kcal/kg.d；儿童和青少年为推荐摄入量 110%~120%，蛋白质 1.0g/kg.d。采用口服或管饲，每日摄入量应总能量 60%，剩余能量应在医生或临床营养师指导下摄入，应具有可比性。

2.诱导缓解：每日总能量 100%由试验样品提供，成人总能量 25~30kcal/kg.d；儿童和青少年为正常推荐摄入量 110%~120%，蛋白质 1.2~1.5g/kg.d；推荐采用管饲。

计算上述热卡摄入量时，如患者 BMI 小于 24kg/m²，使用实际体重；如患者 BMI≥24kg/m²，使用标准体重。

研究期间试验组和对照组用药应具有可比性。

六、观察指标

（一）安全性指标

(1) 胃肠道发生腹胀、腹泻、恶心、腹痛、呕吐等症状的次数。(2) 发生感染性并发症（吸入性肺炎、腹膜炎、鼻窦炎等）以及导管相关并发症（鼻咽部黏膜损伤、喂养管堵塞等）的次数。(3) 生命体征、血常规、尿常规、肝肾功能等生化指标。(4) 发生其他与产品相关/可能相关的不良事件或严重不良事件的次数。

（二）营养充足性指标

试验前后 BMI、体成分、血清白蛋白、前白蛋白和血红蛋白等检测结果的改变，以及其他国际公认的营养学评价指标。

（三）特殊医学用途临床效果指标

(1) 克罗恩病患者：CDAI 或 PCDAI、克罗恩病内镜下评分（SES-CD）、hs-CRP。(2) 溃疡性结肠炎患者：Mayo 评分、溃疡性结肠炎内镜下评分（UCEIS）。(3) 生活质量：炎症性肠病患者生活质量评分（IBDQ 评分）。(4) 依从性：MARS scale。

患者生活质量和依从性的评价可以采用其他国际公认的标准。

七、结果判定

如与已经批准注册的全营养配方食品对照，当试验样品满足安全性、营养充足性和特殊医学用途临床效果均不劣于全营养配方食品，且营养充足性或特殊医学用途临床效果至少有一项指标优于全营养配方食品时，考虑此产品可作为炎性肠病全营养配方食品。

如与已经批准注册的炎性肠病全营养配方食品对照，当试验用样品满足安全性、营养充足性和特殊医学用途临床效果均不劣于对照样品时，考虑此产品可作为炎性肠病全营养配方食品。

（一）安全性判定

满足以下所有条件可判定安全：胃肠道反应、感染性并发症、导管相关并发症及与产品相关/可能相关的不良事件或严重不良事件不高于对照组。

（二）营养充足性判定

试验组和对照组相比，当试验前后 BMI 或体成分维持或改善、试验前后血清白蛋白、前白蛋白、和血红蛋白水平提升程度均不劣于对照组时，判定营养充足性不劣于对照组；当以上指标中至少有一项改善程度优于对照组而其他指标不劣于对照组时判定营养充足性优于对照组。

（三）特殊医学用途临床效果判定

特殊医学用途临床效果判定主要考虑以下指标：（1）临床缓解率；（2）临床改善率；（3）内镜下黏膜愈合率；（4）内镜下黏膜改善率；（5）临床复发率；（6）生活质量改善；（7）依从性。判定原则如下：当以上指标均不劣于对照组时，判定临床效果不劣于对照组；当（1）（2）（3）（4）（5）至少有一项优于对照组而其他指标不劣于对照组时，判定临床效果优于对照组。

八、数据管理与统计分析

按照《特殊医学用途配方食品临床试验质量管理规范（试行）》相关规定执行。

九、相关术语

（一）相关克罗恩病

- 1.临床缓解：CDAI 评分小于 150 分且 hs-CRP 小于等于 3mg/L；
- 2.临床改善：CDAI 评分下降大于等于 70 分（但仍高于 150 分）；
- 3.临床复发：缓解期患者再次出现 CDAI 评分大于等于 150 分且 hs-CRP 大于 3mg/L；
- 4.黏膜愈合：SES-CD=0 分；
- 5.黏膜改善：SES-CD 下降 \geq 50%（包含黏膜愈合）。

（二）相关溃疡性结肠炎

- 1.临床缓解：临床症状消失，结肠镜复查见黏膜大致正常或无活动性炎症；
- 2.临床有效：临床症状基本消失，结肠镜复查见黏膜轻度炎症；
- 3.临床复发：缓解期患者再次出现临床症状；
- 4.黏膜愈合：溃疡性结肠炎内镜下评分（UCEIS） \leq 1。

附件 2

特殊医学用途配方食品临床试验指导原则 (糖尿病全营养配方)

使用原则

本指导原则适用于 10 岁以上糖尿病患者特定全营养配方食品临床试验。

本指导原则主要包括临床试验的试验目的、受试者选择、退出和终止标准、试验样品要求、试验方案设计、观察指标、结果判定、数据统计与管理等，为糖尿病全营养配方食品的临床试验设计、实施、评价提供指导。

本指导原则是糖尿病全营养配方食品临床试验研究时需要考虑的一般性原则，供各方参考。除《特殊医学用途配方食品注册管理办法》《特殊医学用途配方食品临床试验质量管理规范(试行)》等相关法规文件中所规定的，不要求申请人必须强制执行。如果申请人根据所申请注册糖尿病全营养配方食品的产品配方、营养特点、特殊医学临床效果和前期研究基础，提出超出本指导原则的研究设计，并且能够有充分的科学依据说明其科学性和合理性，同样可进行临床试验研究并获得认可。

一、试验目的

糖尿病全营养配方食品是为满足糖尿病患者对营养素或膳食的特殊需要，专门加工配制而成的食品。产品配方特点是在相应年龄段全营养配方食品基础上，依据糖尿病的病理生理特点，对营养素的特殊需要适当调整，可以作为单一营养来源满足糖尿病患者的营养需求。试验目的的主要是：

(一) 安全性研究

主要识别产品使用过程中由产品本身及置营养管等造成的不良反应，以及产品和(或)相关的其他不良事件或严重不良事件。

(二) 营养充足性研究

验证产品是否能为糖尿病患者提供合理、有效的营养素，维持良好的代谢状况或生活质量，维持人体所需各种营养成分的平衡。临床研究重点观察糖尿病患者体重、血液学营养指标或机体成分的改善。

(三) 特殊医学用途临床效果研究

证实产品能满足糖尿病患者对营养素的特殊需求，有利于血糖控制，和(或)改善胰岛素抵抗等代谢紊乱等。

二、受试者选择

(一) 入选标准

糖尿病全营养配方食品对不同代谢状况糖尿病患者的作用可能不同。应根据临床研究目选择合适的受试人群。为更好明确试验用样品的营养作用和特殊医学用途临床效果，在同一临床研究中应尽可能纳入相同类型的患者。建议受试者的入选标准为：

(1) 年龄 10 岁以上，男女及民族不限；(2) 符合现行世界卫生组织 WHO 诊断标准，具有医学营养需求的糖尿病患者；(3) 可耐受肠内营养者；(4) 签署知情同意书。

（二）排除标准

符合下列任何情形，均排除进入试验。(1) 不能耐受肠内营养的患者；(2) 有严重影响试验用样品消化吸收疾病的患者；(3) 有严重心、肝、肾功能障碍、神智障碍、恶液质等疾病的患者；(4) 正在使用其它可能影响试验效果的营养制剂的患者；(5) 研究者认为其它不适于参加本研究的患者；(6) 未签署知情同意书。

三、退出和中止标准

（一）退出标准

(1) 出现试验前事件或不良事件(AE)的患者；(2) 严重违背研究方案的患者；(3) 失访的患者；(4) 撤回知情同意书的患者；(5) 研究终止；(6) 研究者认为受试者未能从研究中获益，以及继续参加研究将导致受试者面临不可接受的风险；(7) 其他需要退出的情形。

（二）中止标准

(1) 试验过程中出现严重不良事件；(2) 试验中发现试验方案有重大失误，难以评价研究效应；(3) 试验方案在实施中发生重大偏差，再继续下去，难以评价研究效果；(4) 试验中研究者发现效果太差，甚至无效，不具有临床价值；(5) 申办者要求中止(如经费原因、管理原因等)；(6) 其他需要中止的情形。

四、试验样品要求

(一) 试验用样品：拟申请注册的糖尿病全营养配方食品。

(二) 对照样品：已获批准注册的糖尿病全营养配方食品，或已获批准注册的全营养配方食品或相应类别肠内营养制剂。

五、试验方案设计

（一）试验方法

应当采用随机对照试验，并采用盲法进行试验。如采用其他试验设计，需提供无法实施随机对照试验的原因、试验的科学程度和研究控制条件等依据。依据对照样品的选择，采用优效或非劣性检验。

（二）试验分组

按照随机分组原则分配入试验组与对照组。试验组和对照组有效例数原则上不少于100例，且脱落率不高于20%。具体病例数应根据临床研究的主要研究终点选择合适的统计学方法进行估算。

（三）试验周期

以改善血糖指标作为首要终点时，可全量应用试验样品，试验周期不少于7天；以改善血糖指标或改善胰岛素抵抗等代谢紊乱指标为首要终点时，可部分量应用试验样品，试验周期不少于4周。

（四）给食量和给食途径

1.改善血糖指标：成人总能量25~30kcal/kg.d，如果肥胖或消瘦者应适当调整能量系数；儿童和青少年糖尿病或妊娠期糖尿病患者也应在医生或临床营养(医)师指导下确定推荐摄入量。采用口服或管饲。管饲可采用重力滴注或肠内营养输注泵泵入。每日总能量100%由试验样品提供。

2.改善血糖指标或改善胰岛素抵抗等代谢紊乱：成人总能量25~30kcal/kg.d，如果肥胖或消

瘦者应适当调整能量系数；儿童和青少年糖尿病或妊娠期糖尿病患者也应在医生或临床营养（医）师指导下确定推荐摄入量。采用口服或管饲。每日可有部分能量由试验样品提供，成人摄入能量应在 8~10kcal/kg.d 或以上；剩余能量应在医生或临床营养师指导下，依据国家卫生计生委发布的《成人糖尿病患者膳食指导》推荐原则，设定营养素摄入标准。在试验过程中要求记录膳食摄入量，保持可比性。

研究期间，试验组和对照组用药应具有可比性。

六、观察指标

（一）安全性指标

（1）胃肠道发生腹胀、腹泻、恶心、腹痛、呕吐等症状的次数。（2）发生感染性并发症（吸入性肺炎、腹膜炎、鼻窦炎等）以及导管相关并发症（鼻咽部黏膜损伤、喂养管堵塞等）的次数。（3）发生其他与产品相关/可能相关的不良事件或严重不良事件的次数。（4）监测基本生命体征、血常规、尿常规、肝、肾、血脂等生化指标。

（二）营养充足性指标

试验前后体重、体质指数、体成分、血清内脏蛋白、血红蛋白等指标，以及其他国际公认的营养学评价指标。

（三）特殊医学用途临床效果指标

1.血糖相关指标：包括但不限于以下任何一项，（1）使用试验样品后 2 或 3 小时内血糖曲线下面积；（2）使用试验样品过程中，任选 2~4 小时血糖曲线下面积；（3）血糖波动；（4）峰值血糖值；（5）空腹血糖或餐后血糖；（6）糖化白蛋白；（7）血 1,5-脱水山梨醇（1,5-AG）；（8）糖化血红蛋白（HbA1c）；（9）低血糖事件发生。

检测方法：多点多次血糖监测或 24h 动态血糖检测或等量碳水化合物摄入后负荷实验；血清学检测。

2.血糖相关指标或胰岛素抵抗等代谢相关指标：包括但不限于以下任何一项，（1）糖化白蛋白；（2）血 1,5-脱水山梨醇（1,5-AG）；（3）糖化血红蛋白（HbA1c）；（4）低血糖事件发生；（5）体重控制、体成分（体脂比）、小腿围、腰围、腰臀比；（6）胰岛素抵抗相关指标，包含 HOMA 指数、血脂等。

检测方法：血清学检测或人体测量。

另外，患者生活质量和依从性的评价可以采用其他国际公认的标准。

七、结果判定

如与全营养配方食品对照，当试验用产品满足安全性、营养充足性和特殊医学用途临床效果均不劣于全营养配方食品，且营养充足性或特殊医学用途临床效果至少有一项指标优于全营养配方食品时，考虑此产品可作为糖尿病全营养配方食品。

如与已经批准注册的糖尿病全营养配方食品或肠内营养制剂对照，当试验用样品满足安全性、营养充足性和特殊医学用途临床效果均不劣于对照样品时，考虑此产品可作为糖尿病全营养配方食品。

（一）安全性判定

满足以下所有条件可判定安全：胃肠道反应、感染性并发症、导管相关并发症、与产品相关/可能相关的不良事件或严重不良事件以及监测生命体征等不劣于对照组。

（二）营养充足性判定

试验组和对照组相比，当体重或体成分维持或改善，试验前后内脏蛋白和血红蛋白水平提升程度均不劣于对照组时，判定营养充足性不劣于对照组；当以上指标中至少有一项改善程度优于对照组而其他指标不劣于对照组时判定营养充足性优于对照组。

（三）特殊医学用途临床效果判定

特殊医学用途临床效果判定主要考虑以下指标：（1）血糖相关指标；（2）代谢相关指标；（3）生活质量；（4）依从性。

判定原则如下：当上述（1）（2）（3）（4）四个指标均不劣于对照组，则判定临床效果不劣于对照组；当（1）（2）至少有一项优于对照组而其他指标不劣于对照组时，判定临床效果优于对照组。

八、数据管理与统计分析

参照《特殊医学用途配方食品临床试验质量管理规范（试行）》有关内容执行。